FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1969 No 22

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

BOTHNER Jean-Marie

né le 1er juillet 1938 à Colmar (Haut-Rhin)

Les intoxications aigues par la Colchicine.

A propos d'un cas mortel.

Président: M. H. METZGER, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553609_0025

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1969 No 22

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

BOTHNER Jean-Marie

né le 1er juillet 1938 à Colmar (Haut-Rhin)

Les intoxications aigues par la Colchicine.

A propos d'un cas mortel.

Président: M. H. METZGER, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E S T R A S B O U R G

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et Médecine Tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale.
MULLER Pierre	Clinique de Maternité
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie générale expérimentale
N...	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL (Suite)

MM.	MARESCAUX Jean	Histologie
	MARX Charles	Physiologie
	MAYER Georges	Hématologie
	ROHMER Francis	Clinique Neurologique
	SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
	WINCKLER Georges	Anatomie
	WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
	BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
	BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
	CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
	DORNER Marc	Clinique Médicale B
	ISCH François	Clinique Neurologique
	JAHN Henri	Clinique Médicale B
	KIRN André	Hygiène
	LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
	MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
	MARCOUX François	Médecine Légale.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
	APROSIO Norbert	Anatomie
	ASCH Léopold	Clinique Médicale A
	BLOCH Roger	Pharmacologie
	BLOCH Pierre	Electro-Radiologie
	BOCKEL René	Clinique Médicale B
	BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
	EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
	FINCKER Louis	Clinique Médicale B
	GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
	GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
	HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
	ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
	JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
	KEILING Roger	Electro-Radiologie
	KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
	KEMPF François	Electro-radiologie (Clinique Médicale A)
	KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
	KIENY René	Clinique Chirurgicale A
	KREMER Michel	Parasitologie
	LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
	LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
	MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
	MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme	MAYER Simone	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (Suite)

MM. MEHL Jacques	Médecine Légale
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgic. A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANCK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul
FORSTER Emile
HOLLENDER Louis

MM. KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas.

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER.

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean

MM. ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l ' Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine . Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

--

A MES CHERS PARENTS

A MES CHERS GRANDS PARENTS

En témoignage de ma gratitude

A MA CHERE FEMME

ET A MON FILS

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H.METZGER

PROFESSEUR DE THERAPEUTIQUE

Qui a inspiré ce travail et a bien voulu le diriger et nous éclairer.

Qu'il trouve ici l'expression de notre plus profonde reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.STAHL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MEDICALE
MEDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LEGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.M. LEVY

AGREGE DE PEDIATRIE ET PUERICULTURE
MEDECIN DES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE R.BOCKEL

AGREGE DE MEDECINE GENERALE
MEDECIN DES HOPITAUX

Qu'ils veuillent bien trouver ici le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance d'avoir accepté de juger notre thèse.

LES INTOXICATIONS AIGÜES PAR LA COLCHICINE

A PROPOS D'UN CAS MORTEL

INTRODUCTION

Le présent travail rapporte l'observation d'une malade qui a été hospitalisée à la Clinique médicale B, à Strasbourg, pour une intoxication aiguë par la Colchicine.

Nous nous sommes efforcés de comparer notre cas à ceux de la littérature, d'en dégager les similitudes et les particularités, de montrer les symptômes principaux de cette intoxication, et nous terminerons par la conduite à tenir au point de vue thérapeutique.

LA COLCHICINE

Historique

La Colchicine est le principal alcaloïde du Colchique (Colchicum automnale), plante bulbeuse de la famille des liliacées.

Le Colchique, surtout connu par les Grecs pour sa grande toxicité, fut introduit en médecine au V° siècle par les physiciens arabes.

Les différentes parties de la plante (bulbe, feuilles, semences ...) servaient à fabriquer des remèdes aussi nombreux que divers que l'on prescrivait dans les douleurs articulaires en général.

Les inconvénients de toutes ces préparations sont évidents : conservation limitée et valeurs inégales des concentrations en principe actif. A cela s'ajoutait un manque de rigueur dans l'observation des effets toxiques et des indications thérapeutiques.

Aussi, le Colchique a-t-il acquis une réputation de médicament dangereux et difficile à manier.

Ses symptômes toxiques sont d'ailleurs tout à fait comparables à ceux de la Colchicine.

Les principales étapes de la découverte de l'alcaloïde se situent au XIX° siècle.

En 1820, PELLETIER et CAVENTOU signalent une substance de nature alcaloïde, qu'ils confondent avec la vératrine.

En 1833, GEIGER et HESSE isolent du Colchique un alcaloïde, différent du précédent, et auquel ils donnent le nom de "Colchicine".

En 1857, OBERLIN, extrait la Colchicine amorphe : la Cholchicéine.

En 1887, LABORDE et HOUDE découvrent la Colchicine pure et cristallisée.

Enfin, par une série de recherches expérimentales très variées sur les vertébrés, invertébrés et les végétaux, commencées en 1934, A.P. DUSTIN et son Ecole décrivent l'action intense de cet alcaloïde sur les divisions cellulaires.

Cette action avait d'ailleurs été entrevue par DIXON et MALDEN, au début de ce siècle.

Ainsi s'est ouvert, pour la Colchicine, un vaste champ d'applications expérimentales et thérapeutiques.

Ajoutons que les symptômes toxiques s'observent chez l'enfant qui a ingéré accidentellement la plante, chez d'adulte par suite d'un surdosage volontaire, parfois même thérapeutique, de la Colchicine.

OBSERVATION

Mme H... Marguerite, 45 ans, est hospitalisée le 25 juillet 1966, à 18 h 30, à la Clinique Médicale B.

A 9 h 30, elle avait absorbé, dans un but suicidaire, environ 80 comprimés de Colchicine dosés à 1 mg chacun. Elle se plaignait de douleurs abdominales et signalait avoir présenté des vomissements et de la diarrhée au courant de la journée.

L'examen clinique ne montrait rien de particulier, en dehors d'une cyanose des lèvres.

La tension artérielle était à 160 pour la maxima. Pas de précisions pour la minima. Le pouls était à 90/minute et la température à 37°8.

Le reste de l'examen était négatif : appareils cardiaque et pulmonaire sans particularité - respiration normale - abdomen souple - conscience normale. Pas de signes neurologiques. La malade pouvait marcher seule.

Le 26 juillet

La température monte à 39° et le pouls à 110/minute. Vers 16 heures, la malade fait un collapsus brutal avec une augmentation

très nette de la cyanose, des sueurs froides, des tendances lipothymiques et une polypnée superficielle. Pouls et tension sont imprenables.

Pendant toute la durée de l'hospitalisation, la malade reste en anurie complète. La veille on avait noté une selle, de nature non précisée, mais pas de vomissements durant cette même période.

Son état s'aggrave rapidement malgré le traitement de réanimation et la malade meurt à 20 h.

Les examens complémentaires suivants ont été pratiqués le 26 juillet :

V.S.	5/11
Urée	0,66 g °/°°
Glycémie	1,15 g °/°°
Chlore	104 mEq
Na	135 mEq
K	3,8 mEq
Transaminases G.O.T.	143 unités
G.P.T.	32 unités
Hanger	négatif
Thymol	3,2
Bilirubine	0,6 mg %
Protéines	8,50 g %
Hémoglobine	105 %
Erythrocytes	5.900.000
Valeur globulaire	0,97.

L'autopsie a été faite le 27 juillet à 11 heures.

1 - EXAMEN ET OUVERTURE DU CADAVRE

Lividités : postérieures déclives. Cadavérisation non apparente.

Yeux - denture : s.p.

Téguments : coloration générale rosâtre avec cyanose de la face de la racine du cou , des extrémités inférieures.

Cicatrice ancienne d'appendicectomie et d'hystérectomie totale.

Elles sont sans particularité.

Organes génitaux externes : s.p.

Panicule adipeux : personne obèse avec 6 à 7 cm de graisse abdominale au niveau de la ligne blanche.

Vaisseaux du cou : non turgescents.

Système cardio-vasculaire :

Péricarde : sac libre, sans épanchement ni adhérences.

Coeur : volume normal. Forme normale.

Mensurations :

- diamètres : longitudinal 11, transversal 10, antéro-post. droit 3,5, gauche 5.
- circonférence 27 (droite : 15)
- anneaux : aortique 6,5 ; mitral 9,5 ; tricuspide 11 ; pulmonaire : 7
- parois : droite 0,5 ; gauche 1,2.

Cavités : dilatation modérée des cavités ventriculaires.

Endocarde partout sans lésions.

Trou de Botal et auricules libres.

Valvules : souples

Myocarde : 330 g.

On est frappé par une coloration généralement rougeâtre que l'on

retrouve du reste sur tous les organes, congestifs mais ici la teinte est légèrement orangée uniforme sans aucune lésion apparente. Prélèvement histologique.

Consistance généralement flasque.

Coronaires : non athéromateuses.

Aorte : quelques plages d'athérome, quelques calcifications.

Autres vaisseaux : s.p.

Organes bucco-cervico-thoraciques :

Bouche : sp. - Pharynx : s.p.

Oesophage : libre, pas de lésions.

Larynx - trachée : s.p.

Thyroïde : pas d'adénome.

Ganglions : pas d'adénopathies.

Graisse médiastinale : abondante.

Plèvres : cavités droite et gauche sans épanchement ni adhérences. Séreuse sans lésion.

Poumons :

- droit : 420 g.
- gauche : 320 g.

Organes de taille normale, avec quelques plages plus foncées dans les deux bases. Les hiles sont libres. A la coupe, on met en évidence des zones congestives, sans surinfection (prélèvement histologique).

Organes abdominaux :

Péritoine : cavité libre, sans épanchement ni adhérences.

Mésentère : très abondant.

Ganglions : s.p.

Intestins : face séreuse s.p. - A l'ouverture on est frappé par une

muqueuse généralement oedématiée, de coloration grisâtre, sans plages hémorragiques ou ulcérations. Le contenu intestinal dégage une odeur très particulière, qui selon le clinicien correspond bien à celle de la colchicine. Les aspects sont identiques dans le gros intestin et dans le grêle.

Plusieurs prélèvements histologiques ont été pratiqués.

Estomac : poche gastrique de taille normale à contenu trouble, jaunâtre, fortement autolysé, et d'odeur également forte, "pharmaceutique".

Duodénum : même aspect.

Pancréas : glande de taille normale à lobulation bien marquée, sans lésions.

Rate : 160 g. Consistance normale. A la coupe : pas d'accentuation de la pulpe blanche. Boue splénique en quantité normale.

Voies biliaires : parfaitement perméables.

Vésicule biliaire : s.p.

Foie : 1970 g. Capsule de Glisson lisse et transparente. Dès l'ouverture, on est frappé par une coloration jaune intense de cet organe de taille augmentée. La région hilaire est libre. A la coupe, on confirme une stéatose massive de type toxique avec accentuation de la lobulation et coloration uniformément jaune-clair de l'organe. Prélèvement histologique.

Surrénales : prélèv. histologique, atrophie du cortex à moins d'un millimètre, mais de façon uniforme.

Reins :

- droit : 100 g.
- gauche : 120 g.

Extérieur : ils sont tous les deux de taille étonnament petite, mais présentent par ailleurs toutes les caractéristiques de la néphrite épithéliale. Cortex pâle, surface finement grenue. A la coupe : les

régions corticales sont beige-clair, tranchant sur les régions pyramidales beaucoup plus foncées.
Il s'agit vraisemblablement avec ces organes mous, de petite taille, et toutes les caractéristiques de la néphrite épithéliale, d'une néphrite épithéliale suraiguë. Prélèvements histologiques.
Bassinets et uretères : s.p.

Organes du petit bassin :

Vessie : s.p.
Organes génitaux : hystérectomie ancienne. Rectum : s.p.

Encéphale et moelle épinière :

Prlèvement histologique total. Congestion méningée.

Squelette :

Prélèvement histologique (aplasie médullaire ?).
Prélèvements histologiques multiples cf. compte rendu.

2 - EXAMEN HISTOLOGIQUE

Coeur :
Dans le myocarde, il n'existe que de très rares altérations acidophiles de fibres isolées sans infiltrats cellulaires autour de ces lésions de fibres isolées. Par ailleurs, fragmentation du myocarde.

Foie
Nette stéatose à prédominance centro- et médiolobulaire par petites gouttelettes souvent confluentes et occupant alors toute la surface cellulaire.
Très rares nécroses de cellules glandulaires isolées, atrophiées et acidophiles.

Intestin

La desquamation du revêtement épithélial me paraît autolytique et l'examen histologique ne permet pas de confirmer qu'il s'agit d'une entérite catarrhale.

Os

Moelle hématopoïétique polymorphe congestionnée.

Poumons

Congestion.

Rate

Les corpuscules de Malpighi sont de très petite taille, entourant des artérioles déjà hyalinisées.

Reins

Nettes altérations du revêtement épithélial des tubes contournés qui est granulovacuolaire, certaines cellules étant vitreuses.

Surrénales

Fragmentation de la zone réticulée dont les cellules sont très petites, dépourvues de contenu lipidique.
Déplétion lipidique également de la zone fasciculée.

CONCLUSION

Stéatose hépatique et néphrite épithéliale aiguë d'origine toxique (intoxication par la Colchicine).

TABLEAU CLINIQUE TYPE

I - TEMPS DE LATENCE

Le délai qui sépare l'ingestion de la drogue et l'apparition des premiers signes cliniques est typique, mais non spécifique, de l'intoxication par la Colchicine.

Cet intervalle correspond au temps d'absorption du toxique qui n'agit qu'à retardement.

Cette notion est importante à connaître pour la mise en oeuvre précoce de la thérapeutique.
D'après MOESCHLIN, il se situe entre 2 et 5 heures.
Pour STAGNARA, il est compris entre une demi-heure et 12 heures.
Il n'est pas modifié par la dose ou la voie d'administration. Ainsi, chez la malade de LAYANI et coll., pour une dose de 15 mg par os, il est de 6 heures.
Dans le cas de WIDMANN, pour une dose de 45 mg par os, il est de 6 heures et demi.
Chez notre malade, nous ne connaissons pas le délai.

II - LES SIGNES DIGESTIFS

Les premières manifestations cliniques surviennent brutalement et réalisent lorsqu'ils sont au complet, un syndrome de gastro-entérite aigu

a) Les nausées et les vomissements

On les retrouve constamment dans tous les cas de la littérature.

Les vomissements sont souvent intenses et répétés, pouvant persister plusieurs jours, alimentaires au début, puis muqueux, bilieux ou même sanglants par la suite.

Ils empêchent toute réalimentation.

b) La diarrhée n'est pas aussi constante

Lorsqu'elle existe, elle peut être extrêmement intense, jusqu'à 35 à 40 selles par jour (STAGNARA).

Les anciens auteurs parlaient du "flux de ventre", de "choléra colchique".

Ces selles profuses, aqueuses, parfois muco-sanguinolentes, s'accompagnent de crampes coliques ou de ténesme violent. Mais il n'en est pas toujours ainsi.

On peut assister :

- soit à une constipation faisant suite à quelques selles diarrhéiques
- soit à une constipation opiniâtre qui s'installe d'emblée et qui peut simuler, lorsqu'elle est associée à météorisme ou bien à un certain degré de défense abdominale, un tableau d'occlusion intestinale ou de perforation de viscère.
- MOÏSE rapporte deux cas d'iléus paralytique consécutifs à des injections I.V. de Colchicine.
- Madame ARNOTT et ses coll. relatent celui d'une jeune fille de 15 ans,

dont l'importance de l'iléus entraîna une laparotomie exploratrice.

- SHANBROM montre le cas d'un homme de 36 ans, avec des antécédents ulcéreux, et qui seulement quelques heures après l'administration I.V. de Colchicine à doses thérapeutiques ressent une douleur subite au flanc droit, irradiant en avant vers le quadrant supérieur droit de l'abdomen. A l'intervention, il n'y avait pas de perforation d'ulcère. La simple manipulation des viscères intestinaux entraînait l'apparition d'aires échymotiques sousséreuses s'étendant le long des vaisseaux mésentériques.

Enfin la sialorrhée, la stomatite avec dysphagie, les brûlures du pharynx et de l'oesophage précèdent parfois et accompagnent souvent la gastro-entérite.

Tous ces signes digestifs relèvent d'une irritation locale de la muqueuse gastro-intestinale et d'un déséquilibre neuro-végétatif.

Avant son hospitalisation, notre malade avait eu des diarrhées et des vomissements, d'intensité non déterminée.

A l'admission, elle se plaignait de douleurs abdominales, mais avec un abdomen souple. Et fait remarquable, durant tout son séjour au service, elle n'a eu qu'une selle sur laquelle nous ne possédons pas de détails, comme nous l'avons dit plus haut, mais pas de vomissements.

III - LES SIGNES RESPIRATOIRES ET CARDIO-VASCULAIRES

Après une dose importante de colchicine, le malade est en général choqué : deshydraté, pâle, les lèvres cyanosées, le pouls rapide et

la tension artérielle pincée.

Il est dyspnéique avec parfois des pauses respiratoires.

L'électrocardiogramme peut être normal ou montrer des troubles non spécifiques :

- tel qu'un sous-décalage de ST d'origine hypokaliémique vraisemblable.
- des crises de tachycardie
- ou, comme le cas de HITZIG, une atteinte myocardique sévère, avec troubles de la repolarisation à droite.

La mort survient en général au bout de 2 à 3 jours.

- soit par un collapsus cardio-vasculaire irréversible
- soit par une paralysie respiratoire.

Notre malade, neuf heures environ après l'ingestion du toxique, s'est présentée au Service en marchant. Le seul signe qui attirait l'attention était une légère cyanose des lèvres. Sa respiration était normale.

Durant son séjour, le pouls a varié entre 90 et 110. La tension de l'admission était de 160 pour la maxima.

- A l'E.C.G., on a trouvé un sous-décalage de ST dans plusieurs dérivations.

Le taux de potassium était de 3,8 mEq.

Le collapsus s'est installé brutalement, grave d'emblée, 30 heures environ après l'ingestion.

A ce moment, la cyanose frappait par son intensité.

IV - LES SIGNES NEUROLOGIQUES

La conscience reste généralement bien conservée. Dans quelques cas cependant on a décrit des signes de confusion mentale, des bouffées délirantes ou des épisodes convulsifs accompagnés de troubles électro-encéphalographiques.

- A dose suffisante, chez l'animal, l'intoxication provoque régulièrement une paralysie complète.

- Chez l'homme, les troubles se limitent, dans la majorité des cas, à une diminution ou à une abolition des réflexes aux extrémités inférieures, à des troubles de la sensibilité, à des crampes ou à une faiblesse musculaire importante.

Madame ARNOTT et coll. signalent un épisode d'hémiparésie régressive.

Notre malade n'avait pas de signes neurologiques et les réflexes sont restés conservés.

V - LES SIGNES URINAIRES

La Colchicine n'a pas de vertu diurétique contrairement à ce que pensaient les auteurs anciens. Bien au contraire, l'intoxication provoque une oligurie et parfois une anurie complète. Le malade se plaint de dysurie. Les urines sont rares et troubles, contenant de l'albumine et quelquefois des érythrocytes. L'urée sanguine s'élève. La sécrétion urinaire peut se rétablir lorsque la malade survit assez longtemps. Il existe souvent une tubulo-néphrite aiguë. Notre patiente était en anurie complète (un sondage négatif), avec un taux d'urée : 0,66 g.

VI - LES SIGNES HEMATOLOGIQUES

A) Sang périphérique

1 - Lignée rouge

- Le comptage des érythrocytes ne montre pas de variations importantes ;
- Le seul fait notable est la diminution ou la disparition complète des réticulocytes ;
- Lors d'un examen précoce, on peut observer un certain degré d'érythrocytose et une augmentation du taux de l'hémoglobine. Dans l'interprétation de ce résultat, on doit tenir compte de l'intensité du syndrome gastro-entérique, entraînant une déshydratation, cause d'hémoconcentration.

Cependant, dans les jours suivants, l'on constate habituellement une anémie modérée mais sans signes d'hémolyse.

2 - Lignée blanche

A dose suffisante, l'action toxique de l'alcaloïde, porte essentiellement sur les leucocytes.

Les modifications quantitatives et qualitatives, observées dans le sang périphérique, reflètent plus ou moins fidèlement les importantes altérations de la moelle osseuse.

HITZIG décrit trois phases successives :

a) La leucocytose initiale

Pour l'observer, il faut faire un examen sanguin précoce. Elle évolue assez rapidement vers la leucopénie.

L'apparition de cellules jeunes à des degrés de maturation différents, la caractérise.

Ces éléments jeunes, en grand nombre, sont la cause directe de la leucocytose.

HITZIG trouve des myélocytes, à différents stades de maturation, des métamyélocytes et des cellules non segmentées. Les métamyélocytes ont un aspect et une coloration spéciale, pouvant faire vaguement penser à des monocytes.

b) La leucopénie

Chez l'homme, cette phase dure environ 2 à 5 jours. Lorsque la leucopénie a atteint son taux le plus bas, les formes jeunes de la phase précédente (ainsi que les réticulocytes) disparaissent complètement.

La disparition des éléments jeunes explique, en partie, la leucopénie. HITZIG trouve, en plus, une diminution importante des granulocytes par suite de la diminution des neutrophiles. Dans ce cas, le pourcentage des lymphocytes et des monocytes est proportionnellement plus élevé.

- Certains des leucocytes restant présentaient des altérations chromatiniennes et nucléaires toxiques.
- On observe également une thrombopénie (30.000 éléments dans le cas de DUSTIN).
- Les plaquettes ont une structure normale, mais leur taille est inégale, et des formes de grandes dimensions se rencontrent fréquemment. Parallèlement, pendant cette phase, la température est élevée.

c) La phase de régénération

Lorsque le malade survit, une leucocytose apparaît en moyenne au bout du 7°-8° jour de l'évolution. Cette leucocytose est due à l'augmentation des polynucléaires.
Elle peut persister pendant environ deux semaines. La formule d'ARNETH est déviée à gauche : on rencontre d'assez nombreuses formes immatures et atypiques de polynucléaires. Ces éléments se rapprochent des méta-myélocytes (paramyélocytes de Layani).
Ils sont l'indice des troubles de maturation importants que révèlent les ponctions de la moelle osseuse.

Ajoutons que chez le malade de SCHARFENBERG, le nombre des leucocytes n'a jamais dépassé 9.750.

B - La moelle osseuse

- Quelques heures seulement après le début de l'intoxication, les cellules médullaires sont atteintes et leur développement inhibé, entraînant la cytopénie.
- La leucopoïèse est particulièrement touchée, l'érythropoïèse l'est moins.
- La ponction ramène une moelle pauvre en cellules, au moment de l'acmé de la phase leucopénique périphérique.

Bien que le nombre des mitoses observables soit très élevé, la plupart restent bloquées en métaphase, comme le démontre l'index mitotique très augmenté de la granulopoïèse.

Nous retrouvons là un aspect caractéristique de l'action toxique de la Colchicien sur les mitoses.

Une fois passé ce cap cytopénique, on assiste à une régénération intense qui se traduira par une leucocytose et un déversement de cellules immatures dans le sang périphérique.

SCHARFENBERG note que l'érythropoïèse ne subit que peu de variations. Cependant, l'auteur observe des altérations chromatiniennes du noyau et des corps de Jolly.
L'image médullaire ne redevient normale que 22 jours après le début de l'intoxication.

Les expérimentations animales de DIXON, MALDEN et WIDMANN ont permis de confirmer, à quelques exceptions près, les observations faites chez l'homme.

HITZIG défend l'hypothèse que la leucocytose initiale peut être secondaire à une perturbation des contrôles extra-médullaires, et a pour conséquence l'apparition d'éléments jeunes dans le sang périphérique. Ces cellules seraient issues des organes de réserve.

La phase leucopénique, par contre, est la conséquence directe de l'action toxique de l'alcaloïde sur les mitoses.

Mademoiselle BUISSON trouve une moelle normale dans les cas qu'elle rapporte.

Les perturbations sanguines et médullaires sont d'intensité variable.
Dans l'intérprétation des résultats, il faut tenir compte, entre autres facteurs :
- de l'importance de la dose ingérée,
- de l'influence des facteurs thérapeutiques : perfusions, transfusions et

exsanguino-transfusions.

Chez notre patiente, nous ne possédons qu'une seule image sanguine, faite le premier jour de l'hospitalisation.

La veille, elle avait reçu une perfusion d'un litre de sérum glucosé à 5 %.

Il existait une augmentation du nombre des hématies, probablement consécutive à un certain degré de deshydratation, bien que l'observation ne mentionne pas de signes cliniques favorables à cette hypothèse.

Par contre, la leucocytose à 18.200, comprenant des éléments jeunes, à différents stades de maturation, peut se comparer à la leucocytose initiale décrite par HITZIG.

La ponction médullaire n'a pas été faite.

VII - L'ALOPECIE

C'est un signe fréquent, qui se situe à la limite des accidents aigus et chroniques.

Comme pour le thallium, il y a une chute des cheveux au bout du 10° - 14° jour, jusqu'à la fin de la 3° semaine.

La chute est partielle ou totale, le processus réversible, rarement définitif.

VIII - ETUDES ENZYMATIQUES

Ce domaine a été peu exploré dans la littérature.
SCHARFENBERG et ses coll. étudient la question chez un malade de 38 ans qui a avalé 80 mg de colchicine pure et cristallisée.
Ils trouvent, dès le premier jour, une augmentation très nettes des enzymes suivants :

- la transaminase glutamique oxalo-acétique (8 x supérieure à la normale)
- la déhydrogénase lactique (10 x supérieure à la normale)
- la créatinine phosphokinase (9 x supérieure à la normale)
- la déshydrogénase lactique, isoenzyme spécifique des muscles (augmentée de 20 %).

La transaminase glutamique pyruvique, et la déshydrogénase glutamique restent dans les limites de la normale.

Vers le 7° jour, il existe une augmentation des gamma-globulines.

Ces troubles persistent pendant 1 à 2 semaines, pour se normaliser lentement par la suite.

Les auteurs expliquent ces anomalies :

- par une atteinte de la musculature périphérique (leur malade avait présenté une diminution du tonus musculaire aux extrémités et une diminution des réflexes rotuléens).
- par un processus d'hémolyse (diminution de la résistance osmotique des hématies en solution saline).
- par une atteinte hépatique.

Chez notre malade, la transaminase glutamique oxalo-acétique était augmentée à 143 unités.

La transaminase glutamique pyruvique légèrement supérieure à la normale, à 32 unités.

IX - ANATOMO-PATHOLOGIE

Les lésions les plus importantes peuvent s'observer sur les coupes histologiques. Elles résultent en grande partie, de l'action intense du toxique sur la division cellulaire. On observe des altérations très variées portant aussi bien sur l'aspect et la disposition des chromosomes, la forme et la taille du noyau, que sur le cytoplasme et la membrane cellulaire.

M. P. DUSTIN Jr. classe les différents organes en deux groupes et décrit :

- des stathmocinèses caractéristiques dans les tissus dont normalement l'index mitotique est élevé (glandes de Lieberkuhn, centres germinatifs, moelle osseuse)
- des divisions cellulaires dans des organes où normalement elles ne s'observent que très rarement (foie, pancréas, rein).

Toutes ces mitoses sont pathologiques.

A doses élevées, l'hépato-néphrite est fréquente,

- la tubulo-néphrite aiguë est comparable à celle provoquée chez l'homme par le tétrachlorure de carbone ou le mercure.
- la muqueuse de l'estomac et du duodénum présentent un caractère inflammatoire, fortement congestionnée ou même ulcérée en surface.
- les lésions de l'intestin grêle provoquent des troubles de malabsorption :

infiltration de la muqueuse et épithélium desquamé.
Les villosités sont réduites à leur arc conjonctif par suite des troubles mitotiques que l'on observe au niveau de la zone germinative des glandes de Lieberkuhn.

CLARK et HARLAND observent chez le rat des altérations analogues.
Ils injectent aux animaux des doses répétées de 70 à 200 mgr. de Colchicine par 100 gr. de poids. Les rats réagirent par de la diarrhée. Après administration concomitante de xylose, les auteurs constatent une décroissance progressive de l'absorption de ce sucre, correspondant bien à l'apparition de l'atrophie de la muqueuse intestinale.

RACE et coll. font l'expérience suivante chez l'homme : l'administration orale d'une dose quotidienne de 2,6 mg à 3,9 mg de colchicine provoque une augmentation notable de l'élimination des graisses, de l'azote, du sodium et du potassium dans les selles. L'absorption du xylose, du carotène et de la vitamine B 12 est diminuée. La biopsie jéjunale montre une diminution en nombre des cellules villeuses et une dilatation des capillaires.

RIZZI injecte à deux lots de cobayes, respectivement par voie sous-cutanée et endo-péritonéale, une solution de colchicine en glycol-propylénique à 1 % à la dose de 7 mg par kilo de poids. Le cadre anatomo-pathologique substantiellement identique dans les deux lots d'animaux est caractérisé par une hyperhémie et une dégénérescence des divers organes et tout particulièrement du foie, des reins et du myocarde.

L'auteur souligne que dans le déterminisme de la mort, interviennent tant un mécanisme asphyxique qu'un collapsus circulatoire.

A l'autopsie de notre malade, certains aspects retiennent l'attention :

- la coloration rosâtre générale des téguments avec cyanose de la face, de la racine du cou et des extrémités inférieures.
- la coloration rougeâtre, légèrement orangée du myocarde.
- l'aspect congestif de tous les organes et en particulier des poumons, des intestins, des méninges et de la moelle hématopoïétique.
- la stéatose hépatique massive, de type toxique.
- la néphrite épithéliale suraiguë : les deux reins sont de petite taille.
- la déplétion lipidique de la zone réticulée et de la zone fasciculée des surrénales.

Ces modifications sont similaires aux lésions réalisées expérimentalement par SELYE au cours de ce que cet auteur a nommé le "syndrome d'alarme".

En conclusion, les lésions sont en partie en rapport avec le collapsus et en partie en rapport avec le toxique.

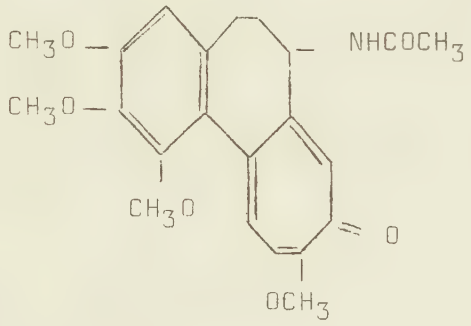
A noter également "l'odeur pharmaceutique particulière" que dégageait le contenu intestinal et stomacal.

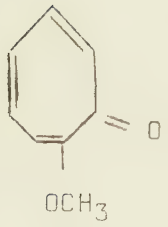
La prélèvement pour l'étude chimique de ce contenu n'a pas été fait.

PHARMACOLOGIE

I - STRUCTURE CHIMIQUE

La structure chimique de la Colchicine est la suivante (d'après WALLACE S.L.) :





TROPOLONE METHYL ETHER

Cette structure, comparée à celles de certains dérivés de la Colchicine, permet de mieux comprendre deux des effets biologiques majeurs : l'action anti-mitotique et l'activité anti-inflammatoire douce et générale dans l'accès de goutte aigu.

II - ACTION DANS LA GOUTTE

En étudiant cinq analogues de la Colchicine, WALLACE a montré que trois d'entre eux, la désactéylméthyl Colchicine et l'acide triméthyl Colchicique, étaient pratiquement aussi actifs dans la goutte ; le Colchicoside moitié moins actif et la Colchicéine inactive.

La Colchicéine, seule parmi ces cinq substances, ne possède pas la structure tropolone.

MALAWISTA rapproche l'action anti-inflammatoire de la Colchicine dans la goutte, des effets remarquables de cet alcaloïde sur la division cellulaire.

Mais jusqu'à présent, ce rapprochement n'a pu être clairement expliqué.

On sait, d'autre part, que la Colchicine n'agit pas sur la solubilité de l'acide urique dans le plasma, ni sur sa concentration dans le sérum et n'augmente pas son excrétion urinaire. Elle n'est pas un analgésique au sens propre du terme et n'a aucun effet sur les douleurs et les inflammations d'autres origines, par contre, comme nous le verrons plus loin, il est possible qu'elle agisse par l'intermédiaire du système parasympathique.

III - ACTION SUR LA DIVISION CELLULAIRE

La molécule de Colchicine est composée de trois noyaux. Le troisième, avec ses deux chaînes latérales, est appelé "tropolone méthyléther". Il confère à l'ensemble de la molécule, son activité anti-mitotique.

Depuis les travaux expérimentaux de DUSTIN A.P., et de son Ecole, nous savons que la Colchicine est un poison caryoclasique par son action sur les divisions cellulaires végétales ou animales.

Cet effet n'est pas spécifique. Il n'en constitue pas moins un des aspects les plus intéressants de la drogue.

TAYLOR, à l'aide de la Colchicine marquée au tritium radioactif, a démontré que dans une culture de cellules humaines, toutes les mitoses se bloquent en métaphase en l'espace de 6 à 8 heures et pour une concentration égale ou supérieure à 2×10^{-7}.

A des concentrations inférieures, les métaphases présentes au temps égal à zéro, achèvent la mitose tandis que les cellules en prophase sont bloquées.

Au début de la mitose, il se produit vraisemblablement une diminution de la perméabilité de la membrane cellulaire. La Colchicine H_3 prénère dans la cellule en moins de 15 minutes. Ce temps peut être raccourci pour de fortes concentrations.

La Colchicine est présente dans la cellule sous une forme "liée" qui reste à définir, et qui se défait lentement lorsque la culture est remise dans un milieu neutre.

La Colchicine n'interfère pas avec le métabolisme ou la synthèse des macromolécules de la cellule.
La mitose est son unique cible.

En conclusion

La Colchicine agit chez l'homme et chez l'animal, in vivo et in vitro, comme un poison du fuseau mitotique. Elle bloque généralement les divisions cellulaires au stade de la métaphase (Stathmocinèses de DUSTIN). Des doses élevées empêchent même le début de la mitose.

Les chromosomes fils, en l'absence de fuseau chromatique, dont la formation a été inhibée, ne peuvent pas se disposer régulièrement en plaque équatoriale , ni se séparer en deux groupes.

Certains dégénèrent, entraînant la mort de la cellule, d'autres achèvent tardivement leur cycle.

Les cellules qui ont le taux de division le plus élevé sont affectées les premières (cellules cancéreuses, embryonnaires, du tissu lymphoïde, de la moelle osseuse, du bulbe pileux, etc.).

IV - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX

GAZET DU CHATELIER et MUGLER, sur des chiens endormis au chloralose, injectent par voie intraveineuse, en une seule fois, 2 mg de Colchicine par kilo de poids.
Ils observent :

1) Action sur le système ortho-sympathique

a) Central

Il se produit une dépression du centre respiratoire. L'effet est progressif. Les fortes doses provoquent une apnée définitive avec hypothermie.

Un deuxième aspect est fourni par l'excitation électrique du bout central du nerf vague, sectionné au cou.

On note une diminution légère et transitoire de l'hypertension ainsi provoquée, pendant la première heure qui suit l'injection.

Puis l'excitabilité originelle réapparaît pour être généralement dépassée par la suite.

Par contre, l'activité du centre baro-sensible carotidien paraît plus profondément atteinte : l'hypertension due au réflexe sino-carotidien est d'abord très nette, puis diminue progressivement et irréversiblement.

b) Périphérique

La tension artérielle subit une ascension lente et régulière. Cette action est faible et non immédiate. Elle résulte d'un effet vaso-constricteur modéré et progressif.

Par contre, 5 à 10 minutes après l'injection de la Colchicine "les fibres post-ganglionnaires font rapidement preuve d'une hyperactivité pour les excitants sympathicomimétiques habituels et en particulier pour l'adrénaline".

Les auteurs affirment que la Colchicine doit son action activatrice à "une sensibilisation directe de l'appareil vaso-constricteur vis-à-vis des sympathicomimétiques".

Cette propriété potentialisatrice avait été décrite précédemment par RAYMOND-HAMET, BUSQUET, FERGUSON.

En effet, chez l'animal colchiciné, l'injection d'adrénaline provoque une augmentation de la tension artérielle, qui se fait plus tôt, dure plus longtemps et est plus intense que celle enregistrée avec la Colchicine seule.

La drogue n'a aucune action sur les facteurs adrénolytiques des tissus ainsi qu'on peut le mettre en évidence chez le chien en utilisant la méthode de la patte inactivante.

La Colchicine supprime également la bradycardie réflexe au cours de l'hypertension adrénalinique.

2) Action sur le système parasympathique

La Colchicine exerce, au bout d'un temps variable (15 minutes à 1 heure), une "action dépressive très nette et très durable sur le système parasympathique".

Cette action est mise en évidence à la fois par :

- la réduction considérable de l'excitabilité périphérique du nerf vague. L'hypertension ainsi produite est pratiquement insignifiante et lorsque l'excitation se poursuit, la tension peut même revenir à la normale.
- une diminution importante des effets de l'acétyl-choline. Pour provoquer une hypotension nette, il faut employer de fortes doses d'acétyl-choline, qui dans d'autres conditions, seraient mortelles pour l'animal.

La Colchicine, à doses thérapeutiques, est vaso-constrictive : sous son action s'installe un pâlissement souvent rapide et durable de l'érythème urticarien.

Et les auteurs de conclure : "Il n'est pas interdit de voir dans cet ensemble de faits un des principaux mécanismes par lesquels la Colchicine intervient dans l'accès de goutte, si l'on veut bien considérer que le goutteux est très fréquemment un hyper-vagotonique".

Chez l'animal, l'apparition de vomissements, malgré une gastrectomie préalable, l'inhibition par l'anesthésie des vomissements provoqués par la Colchicine, de même que la diarrhée, la toxicité synergique de la Colchicine et des dépresseurs centraux (éther et barbituriques), l'hyperthermie et la dépression respiratoire sont dus, pour FERGUSON, à une action essentiellement neurologique centrale.

A noter que, au cours de leurs expérimentations, ni BRUES, ni BACK ou WOLASZEK n'ont trouvé de Colchicine dans le cerveau.

V - REPARTITION DANS L'ORGANISME ET EXCRETION

BACK et coll., injectent à des souris, de la Colchicine radioactive, marquée au carbone 14 :

- les intestins, la rate et les reins contiennent (par ordre décroissant) la plus grande quantité de drogue.
- il n'y en a qu'un peu dans le foie.
- aucune radio-activité n'est décelable dans le sang, le cerveau, les muscles et le coeur.

BRUES, utilisant des méthodes colorimétriques, montre que chez le rat, la Colchicine est excrétée par la bile (10 à 25 % de la dose administrée se retrouvent au bout de quelques heures, dans l'intestin grêle et son contenu). L'expérimentateur n'a pas trouvé une accumulation spécifique dans les autres tissus.

L'excrétion urinaire n'apparaît que pendant la courte période où la concentration sanguine est élevée.

Chez la souris, 50 % de la dose injectée avait été retrouvée dans l'organisme, 16 heures après.

L'auteur pense que, probablement, la toxicité de la Colchicine est plutôt due à sa rétention prolongée dans l'organisme, donc à une action retard, et non pas à un produit de transformation plus toxique.

Généralement, on retrouve la Colchicine :

- à l'état de traces dans les vomissements
- dans les reins et les urines (un peu plus que dans les vomissements)
- en quantités plus importantes dans la rate et les poumons
- en quantités beaucoup plus importantes dans le foie, la bile, les intestins et leur contenu.
- dans les selles surtout, qui sont l'une des principales voie d'élimination.

WALASZEK et collaborateurs, à l'aide de la Colchicine marquée au carbone 14, montrent que chez l'homme, le produit quitte rapidement le sang. On en retrouve une partie dans les intestins au niveau desquels il est réabsorbé au bout de quelques heures, une autre partie étant fixée par les différents tissus.

Le produit est éliminé dans les urines :

- sous forme de Colchicine non métabolisée.
- sous forme de métabolites solubles dans le chloroforme. Ces derniers n'auraient pas d'activité caryoclasique.

Chez le malade de SCHARFENBERG, la recherche de Colchicine dans les vomissements et les selles était négative le premier jour de l'intoxication, mais nettement positive dans les urines.

Au deuxième jour, il y avait encore 0,001 mg/ml. de Colchicine dans le sang.
Au sixième jour, il ne subsistait plus que des traces indosables dans les urines. D'après l'auteur, il s'agissait vraisemblablement de métabolites.

VI - DOSES TOXIQUES - SENSIBILITE INDIVIDUELLE

D'après MOESCHLIN, la dose mortelle chez l'adulte se situe aux environs de 20 mg de Colchicine ou de 5 gr. de semences de Colchique.
Chez l'enfant : 5 mg de Colchicine ou 1,2 à 1,5 g. de semences.

Cependant, dans certains cas, des doses considérées comme normalement non toxiques, peuvent le devenir et entraîner des troubles plus ou moins sévères.

- MAC LEOD et PHILIPS rapportent l'observation d'un homme de 39 ans, atteint d'un ulcère duodénal et qui présentait des poussées d'arthrite rhumatoïde atypiques.

En l'espace de 4 jours, le patient reçut environ 7 mg. de Colchicine per os. Il présenta un syndrome de gastro-entérite aiguë, avec choc et coma.
L'autopsie mit en évidence :
- un épanchement sanglant dans chaque espace pleural.
- des petites hémorragies pulmonaires et des pétéchies sous-épicardiques.
- une nécrose des glandes lymphatiques avec de petites hémorragies capillaires.

Les auteurs expriment l'hypothèse, contestée par d'autres, que ces lésions vasculaires et le choc sont dus à une hyper-sensibilité individuelle à la drogue.

- SINALY rapporte le cas d'un homme de 33 ans, traité pendant plusieurs jours, à doses thérapeutiques, pour une arthrite goutteuse.

Le malade présente un purpura. Le test au Lacet est positif pendant toute la durée du traitement par la Colchicine, négatif huit jours après son arrêt.

Un test cutané a été pratiqué :
3 gouttes d'une solution, contenant 0,6 mg de Colchicine pour 150 ml, furent déposées sur la peau de l'avant-bras. Le lendemain, il y avait apparition de 2 aires ecchymotiques non douloureuses : 48 heures après, le test était nettement positif (prurit, oedème, induration et vésiculation de la peau). Pas d'antécédents pathologiques, pas d'anomalies hématologiques. L'auteur pense, lui aussi, à une hypersensibilité et fait le rapprochement avec le cas précédent.

Le malade de SCHANBROM et coll. avait également reçu des doses thérapeutiques, en partie per os et en partie par voie intraveineuse. Le patient réagit très rapidement par des nausées et une forte douleur abdominale qui entraîna une laparotomie exploratrice. Le chirurgien, en examinant les intestins et le mésentère, constata que la plus petite manipulation provoquait des hémorragies sous-séreuses fraîches. Les auteurs pensent que la Colchicine est directement en cause dans le déterminisme de ces lésions.

BORUCHOW rapporte le cas d'un malade présentant un ictère par obstruction et qui reçut 14 mg de Colchicine en l'espace de 6 jours. Cette

dose fut très mal supportée, ayant entraînée des vomissements, des diarrhées et une hypoplasie médullaire.

Dans un autre cas de la littérature, rapporté par COURTOIS et SUFFIT, il existait une néphrite connue depuis 3 ans. Le malade est décédé après avoir reçu seulement 3 mg de Colchicine.

Le médicament est éliminé par l'organisme dans la bile et les urines. En cas de dysfonctionnement hépatique ou rénal, son administration entraîne un risque d'accumulation.

Enfin, le malade de SCHARFENBERG et coll. survécut, sans séquelles, à la dose considérable de 80 mg. Ce cas est tout à fait exceptionnel.

L'expérimentation animale nous apprend que la sensibilité à la Colchicine décroît dans l'ordre suivant :
cobaye, souris atteinte d'une tumeur cancéreuse, rat, souris saine et hamster. Ce dernier supporte des doses de 200 à 400 fois supérieures aux doses qui sont léthales pour d'autres espèces.

RESUME DE L'OBSERVATION

Dans un but d'autolyse, Mme H... Marguerite, a absorbé 80 mg de Colchicine, dose plusieurs fois supérieure à la dose léthale. Le décès est survenu environ 34 heures après l'ingestion.

En comparant son cas à ceux de la littérature, on constate qu'il existe un certain degré de discordance en ce qui concerne les signes digestifs.

En effet, dans tous les cas d'intoxication aiguë, que nous avons pu trouver, et dès que les doses de Colchicine étaient suffisamment élevées, le syndrome digestif prédominait très souvent par son intensité ou sa durée sur les autres signes.

Le fait que pendant toute la période de l'hospitalisation, qui a eu lieu 9 heures environ après l'ingestion, il n'y a pas eu de vomissements, de troubles à types de brûlures ou de dessèchement des muqueuses de la voie digestive supérieure si fréquents et si persistants par ailleurs, et que la conscience est restée intacte jusqu'au moment du collapsus est assez remarquable.

Durant cette même période, seuls une légère cyanose des lèvres sans troubles respiratoires, des douleurs abdominales peu intenses avec un ventre souple, l'anurie complète et l'image sanguine perturbée attiraient vraiment l'attention, mais ne permettaient pas de prévoir le moment

brutal de l'entrée en scène du collapsus, grave d'emblée.

L'examen anatomique a montré un aspect congestif de tous les organes, une stéatose massive du foie, une néphrite épithéliale suraiguë et une déplétion lipidique de la zone réticulée et fasciculée des surrénales.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

1) Considérations générales

L'intoxication aiguë par la Colchicine est rare.

L'alcaloïde n'agit qu'au bout d'un certain temps de latence. Ce délai va être mis à profit par le médecin qui voit en premier le malade pour essayer de faire préciser un certain nombre de points, par l'intéressé ou par son entourage tels que :

- la réalité de l'intoxication (En cas de tentative de suicide, le malade peut vouloir cacher son geste).
- l'importance de la dose qui a été prise.
- la recherche des antécédents pathologiques ou d'une maladie concomitante. En effet, nous avons vu qu'une prise, même modérée de Colchicine, pouvait entraîner des conséquences graves, par exemple en cas d'atteinte rénale ou hépatique.

2) Le traitement

Il doit être entrepris le plus rapidement possible, en milieu hospitalier et de préférence spécialisé.

La thérapeutique a deux buts :

a) éliminer le toxique,

b) mettre en oeuvre un traitement symptomatique : il n'existe pas d'antidote spécifique.

a) L'élimination du toxique

- par le lavage d'estomac

Il doit être fait le plus précocément possible, sans attendre l'apparition des signes cliniques.
Pour éviter les fausses routes et les complications pulmonaires, le lavage d'estomac sera pratiqué sur un malade conscient, ce qui est le cas lorsque celui-ci est vu pendant la période de latence.

Sur un malade comateux, on ne pourra faire une aspiration gastrique qu'après intubation trachéale de sécurité.

Chez l'enfant, Mademoiselle BUISSON, dans sa thèse, déconseille de faire le lavage en cas "d'une atteinte même légère de la conscience. Celui-ci n'est autorisé qu'à condition de suspendre l'enfant par les pieds, la tête en bas et de placer une canule de Mayo dans le bouche".

- par le lavement évacuateur en cas de constipation.

HITZIG préconise d'y associer une purgation saline.

b) Traitement symptomatique

Mademoiselle BUISSON, d'après les cas rapportés par elle du Centre anti-poison Fernand Vidal à Paris, insiste sur la grande utilité de l'exsanguino-transfusion. Les risques d'atteinte médullaire étant grands, le malade sera placé dans une atmosphère aussi stérile que possible, sous

couvert d'une antibiothérapie massive et systématique, en contrôlant fréquemment l'image sanguine et l'état de la moelle osseuse. Les transfusions sanguines se feront à la demande.

Il faudra corriger la déshydratation par des perfusions de sérum glucosé et salé, en surveillant les électrolytes.

Les tonicardiaques, les analeptiques respiratoires et vasculaires, les antiseptiques intestinaux, l'hydrocortisone, la papavérine ou la bellafoline (en cas de ténesme), le réchauffement du malade compléteront le traitement.

Sont contre-indiqués :

Les barbituriques et la narcose à l'éther.

En cas de diarrhées, MOESCHLIN déconseille l'administration d'opium, car le poison est éliminé par les selles.

CONCLUSIONS

Dans le présent travail, nous rapportons l'observation d'une intoxication aiguë et mortelle par la Colchicine, survenue après l'absorption d'une dose très supérieure à la dose léthale.

Contrairement aux données de la littérature, l'évolution très rapide ne fut émaillée d'aucun symptôme digestif majeur. L'examen anatomique montra des signes de stéatose massive du foie et d'une néphrite épithéliale, décrits dans les observations antérieures.

L'étude de notre cas est suivie par la description du tableau clinique, anatomopathologique des intoxications par la Colchicine, d'un rappel de ses propriétés pharmacologiques et des indications thérapeutiques dans ces empoisonnements.

VU
STRASBOURG, le 29 janvier 1969

LE PRESIDENT DE THESE
Signé : H.METZGER.

VU ET APPROUVE
STRASBOURG, le 29 janvier 1969

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J.CLAVERT.

BIBLIOGRAPHIE

ALTMANN (H.W.) et collaborateurs :
Zur Genese hepatozellulärer.
Kerneinschlüsse bei Colchicinvergiftung.
Experientia, 1964, 20, 319-320.

ANGEVINE (J.R.) :
Nerve destruction by Colchicine in mice and golden hamsters.
J. Exp. Zool., 1957, 136, 363-391.

ARNOTT (G.) et collaborateurs :
Intoxication aiguë volontaire par dose massive de Colchicine chez une jeune fille de 15 ans.
Echos de la Médecine, 1964, 35, 22, p.4.

BACK (A.) et collaborateurs :
Distribution of radioactive Colchicine in some organs of normal and tumor bearing mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 77, 667-669.

BORUCHOW (I.B.) :
Bone marrow depression associated with acute Colchicine toxicity in the presence of hepatic dysfunction.
Cancer, 1966, 19, 4, 541-543.

BOULET (P.) et collaborateurs :
Intoxication volontaire par la Colchicine (12 mg). Survie.
Sem. Hôp. Paris, 1950, 43, p. 2087.

BROWN (W.O.) et collaborateurs :
Effect of Colchicine on human tissues.
Amer. J. Clin. Path., 1945, 15, 189-195.

BRUES (A.M.) :
The fate of Colchicine in the body.
J. Clin. Invest., 1942, 21, 646-647.

BUISSON (J.) :
Les intoxications aiguës par la Colchicine.
Thèse Doct. Méd., 1967, Paris.

BUSQUET (H.) :
Sur l'activation des effets circulatoires des substances sympathomimétiques par la Colchicine.
C.R. Soc. Biol., 1939, 130, 870-872.

CARR (A.A.)
Colchicine toxicity.
Arch. Int. Med., janv. 1965, 115, 29-33.

CLARK (P.A.) et collaborateurs :
Experimental malabsorption with jejunalatrophy induced by Colchicine.
Brit. J. Exp. Path., oct. 1963, 44, 520-523.

COURTOIS, SUFFIT et collaborateurs :
Note sur un cas d'intoxication mortelle par la Colchicine à dose thérapeutique.
Gaz. des Hôp., mars 1903, 76, 26, p. 257-261.

DEWAR (M.J.) :
Structure of Colchicine.
Nature, 1945, 155, 141-142.

DIXON (W.E.) et collaborateur :
Colchicine with special reference to its mode of action on bone marrow.
J. Physiol., 1908, 37, 50-76.

DUSTIN (M.P.) Junior :
Intoxication mortelle par la Colchicine. Etude histologique et hématologique.
Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique, 194, 1, 2° série, 6, 505-529.

DUSTIN (A.P.) et collaborateur :
Etude de l'hypertrophie compensatrice du rein par la réaction stathmocinétique.
Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique, 1939, 6, 315-321.

FATTORUSSO (V.) et collaborateurs :
Vademecum clinique.
Masson Ed., 8° édit., Paris 1967.

FERGUSON (F.C.) :
Colchicine. I - General pharmacology.
J. Pharm. Exp. Therap., 1952, 106, 261-270.

GARNIER (G.) et collaborateurs :
Ressources médicinales de la flore française.
Vigot Frs édit., tome I, 1961, 210-218.

GAZET DU CHATELIER (M.G.) et MUGLER (A.) :
Contribution à l'étude du mécanisme d'action de la Colchicine.
I - Etude des réactifs du système neuro-végétatif.
Thérapie, 1957, 12, 376-387.

GAZET DU CHATELIER (M.G.) :
Contribution à l'étude du mécanisme d'action de la Colchicine.
II - Interactions de la Colchicine, de l'Yohimbine et de la Dibenzyline sur la pression artérielle et les réactifs neuro-végétatifs du chien chloralosé.
Thérapie, 1960, 15, 1157-1169.

GOODMANN (L.S.) et collaborateurs :
The pharmacological basis of therapeutics.
New York, The Mac Millan Co, 1941.

GOONERATNE (B.W.) :
Massive generalized alopecia after poisonning by gloriosa superba.
Brit. Med. J., 1966, I, 5494, 1023-1024.

GROLLMAN (A.) :
Pharmacology and therapeutics.
Philadelphia Sea and Febiger, 6° édition 1965, 176-180.

HITZIG (W.H.) et collaborateurs :
Colchicumvergiftung bei einem Kleinkind. 1. Klinisches Bild.
Hel. Paediat. Acta, 1958, 13, 2, 117-130.

HITZIG (W.H.) :
Colchicumvergiftung bei einem Kleinkind.
2. Beobachtungen über Blutbildungs und Mitosestörungen.
Acta Haemat., 1959, 21, 3, 170-186.

JACOBSON (T.) :
Action de la Colchicine sur le coeur.
C.R. Soc. Biol., 1925, 93, 1178-1182.

JACOBSON (T.) :
Action de la colchicine sur l'intestin et l'utérus.
C.R. Soc. Biol., 1925, 93, 1182-1185.

JEQUIER (R.) et collaborateurs :
Etude pharmacologique du Colchicoside et de son aglucone, la Déméthyl-Colchicine.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1953, 94, 453-459.

KELLNER (B.) et collaborateurs :
The effects of acute and chronic Colchicine poisoning on the organs of the rat.
Acta Morphol., 1953, 3, 125-141.

KLEIN (H.) :
Zur pathologischen Anatomie der Alarmreaktion nach Kerngiften.
Virchows Arch. Path. Anat., 1951, 320, 93-137.

LABORDE (J.V.) et HOUDE (A.) :
La colchique et la colchicine.
Histoire naturelle. Chimie et pharmacologie. Physiologie.
Toxicologie. Thérapeutique.
G.Steinheil éd., Paris 1887.

LAYANI (F.) :
Intoxication aiguë par la Colchicine. Importantes altérations de la leucopoïèse.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1947, 63, 1, 10-16.

LENDLE (L.) et collaborateurs :
Zur Frage der Enteritis - Reaktion und Capillargiftwirkung von Colchicum, Arsenik und cytostatica.
Klin. Wschr.,Déc. 1959, 37, 1230-1234.

LETTRE (H.) et collaborateurs :
Beitrag zur Verteilung und Wirkung des Colchicins im Tierkörper.
Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem., 1944, 281, 58-64.

MABILLE (H.) :
III. Empoisonnement par la Colchicine.
Bull. général de thérapeutique. Séance du 12 février 1902, n° 8, 312-318.

MAC LEOD (J.G.) et collaborateurs :
Hypersensitivity to Colchicine.
Ann. Rheum. Dis., 1947, 6, 224-229.

MALAWISTA (S.E.) :
Colchicine : a common mechanism for its anti-inflammatory and anti-mitotic effects.
Arth. and Rheum., Avr. 1968, 11, 2, 1, 191-197.

MALKINSON (F.D.) et collaborateurs :
L'alopécie due à la Colchicine.
Presse médicale, mai 1960, 68, 23 : 897.

MOESCHLIN (S.) :
Klinik und Therapie der Vergiftungen
Georg Thieme Verlag, 3. Auflage, Stuttgart 1959, p. 484.

MOISE (R.) et collaborateurs :
Ileus paralytique après Colchicino-thérapie.
Sem. Hôp., 1965, 41, 17, 1028-1029.

MUGLER (A.) et collaborateurs :
Données nouvelles sur le mode d'action de la Colchicine à la lumière des recherches récentes.
Rev. Rhum., 1957, 24, 518-534.

MUGLER (A.) :
Données récentes concernant le mode d'action de la Colchicine. Rapport avec le traitement de l'attaque de goutte.
Strasbourg Médical, 1951, 2, 143-151.

PEQUIGNOT et collaborateurs :
Précis de pathologie médicale sang - peau.
Masson Ed., Tome II, Paris 1964.

PIEDELIEVRE (R.) et collaborateurs :
Ictère mortel au cours d'un traitement de goutte par Colchicine intra-veineuse.
Ann. Méd. légale, 1959, 39, 3, p. 315.

PUIG (R.) et collaborateurs :
Intoxication massive par la Colchicine.
Sem. Hôp., 1963, 55, 2702 - et in Presse Médicale, 1963, 71, 47, 2269.

RACE (T.F.) et collaborateurs :
Intestinal malabsorption induced by oral Colchicine.
Clin. Res., 1966, 14, 4, p. 480.

RAYMOND - HAMET :
Sur une propriété physiologique nouvelle de la Colchicine.
C.R. Soc. Biol., 1935, 118, 1292-1295.

RAYMOND - HAMET :
Influence de la Colchicine sur les effets hypotenseurs des doses liminaires d'amines sympathomimetiques.
C.R. Soc. Biol., 1935, 119, 990-992.

RIZZI (A.) :
Reperti anatomo-istopatologici nell'intossicazione acuta da Colchicina.
Folio Med., oct. 1962, 45, 913-920.

SCHARFENBERG (G.) et collaborateurs :
Beitrag zur Klinik der Kolchizinvergiftung.
Deutsche Gesundh., Sept. 1966, 21, 1688-1692.

SCHMID (F.) et MUGLER (A.) :
Action de la Colchicine sur la tension artérielle dans le choc anaphylactique du lapin. Mise en évidence d'une action statique aux doses sous-liminaires.
C.R. Soc. Biol., 1950, 144, 1392-1394.

SEIFERT (P.) :
Colchizin Vergiftung.
Deutsch. Med. Wschr., Mai 1950, 75, 717-719.

SHANBROM (E.) et collaborateurs :
Gastrointestinal complications of Colchicine in gout.
Ann. Int. Med., 1958, 48, 3, 655-660.

SHEEHY (T.W.) et collaborateurs :
Demecolcine (Colcemid) toxicity.
Arch. Int. Med., 1957, 100, 85-89.

SIMONIN (C.) :
Double fatal poisoning after the therapeutic ingestion of leaves of Colchicum automnale on the prescription of "A curer".
J. Foreusic. Med., oct.-déc. 1960, 7, 184-185.

SINALY (N.P.) :
Vascular purpura due to Colchicine in a patient with gout.
Ann. Int. Med., mars 1964, 60, 3, 470-473.

STAGNARA (P.) :
Intoxication par le colchique d'automne et ses dérivés.
Etude clinique.
Thèse Doct. Méd., Lyon, 1939.

TAYLOR (E.W.) :
The mecanism of Colchicine inhibition of mitosis.
I - Kinetics of inhibition and the binding of H_3 Colchicine.
The Journal of cell biology, 1965, 2, 5, 1, 2, 145-160.

THOMPSON (G.W.) :
Alopecia totalis following suicidal Colchicine overdosage.
J. Roy. Army Med. corp., 1964, 110, 133-116.

WALASZEK (E.J.) et collaborateurs :
Studies on the excretion of radioactive Colchicine.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1960, 125, 371-382.

WALLACE (S.L.) :
Mechanism of action of Colchicine.
Arthr. and Rheum., oct. 1965, 8, 5, 1, 744-748.

WEIL (E.) et collaborateurs :
Empoisonnement mortel d'un couple d'adultes à la suite de l'ingestion d'un plat de feuilles de Colchique (Colchicum automnale).
Ann. Méd.-légale, janv.-févr. 1962, 42, 58-67.

WIDMANN (H.) et collaborateurs :
Zur Klinik des Colchicinvergiftung unter besonderer Berücksichtigung der Leucopoese.
Zeitschr. Klin. Med., 1953, 151, 51-64.

WIDMANN (H.) :
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Colchicins in letalen und subletalen Dosen auf Blut und Knochenmark.
Arch. Exp. Path. und Pharmakol., 1949, 207, 218-242.

WIDMANN (H.) :
Ein Beitrag zum klinischen Bild der Colchicinvergiftung.
Artzl. Forsch., 1948, 2, 23, 457-460.

WISNIEWSKI (H.) et collaborateurs :
Experimental Colchicine encephalopathy. I - Induction of neurofibrillary degeneration.
Lab. Investigation, déc. 67, 17, 577-587.

TABLE DES MATIERES

Pages

Introduction 1

La Colchicine - Historique 2

Observation 4

Tableau clinique type 12

- Temps de latence 12
- Les signes digestifs 12
- Les signes respiratoires et cardio-vasculaires 14
- Les signes neurologiques 16
- Les signes urinaires 16
- Les signes hématologiques 17
- L'alopécie 21
- Etudes enzymatiques 22
- Anatomo-pathologie 23

Pharmacologie 26

- Structure chimique 26
- Action dans la goutte 27
- Action sur la division cellulaire 27
- Action sur le système nerveux 29
- Répartition dans l'organisme et excrétion 32
- Doses toxiques - Sensibilité individuelle 34

Résumé de l'observation 37

Déductions thérapeutiques 39

Conclusions 42

Bibliographie 43

Table des matières.